

Аспекты патогенеза, дифференциальных и модифицирующих подходов при холинергической крапивнице

Н.П. Мальцева¹, К.А. Рябова², Ю.В. Жернов^{2, 3}, О.В. Себекина^{4, 5}

¹ Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии, Москва, Россия;

² Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Россия;

³ Научно-исследовательский институт экологии человека и гигиены окружающей среды имени А.Н. Сысина ФГБУ «Центр стратегического планирования и управления медико-биологическими рисками здоровью», Москва, Россия;

⁴ Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва, Россия;

⁵ Городская клиническая больница № 24, Москва, Россия

АННОТАЦИЯ

Холинергическая крапивница – подтип хронической индуцируемой крапивницы, опосредуемый повышенным потоотделением и клинически проявляющийся возникновением уртикарных элементов, зуда кожи и ангиоотечков. Данная форма крапивницы представляет научный интерес ввиду ее высокой встречаемости в определенных возрастных группах, многолетней продолжительности, выраженного снижения качества жизни пациентов и высокого риска развития жизнеугрожающих системных реакций. Существуют виды анафилаксии, также возникающие вследствие повышенного потоотделения при физической нагрузке, — анафилаксия, индуцированная физической нагрузкой, и пшенице-зависимая анафилаксия вследствие физической нагрузки. Однако несмотря на то, что для каждого из этих видов описаны клиничко-лабораторные особенности, четкие дифференциально-диагностические алгоритмы между данными патологиями и системными реакциями при холинергической крапивнице до сих пор не сформулированы. Также в настоящее время остается открытым вопрос о рациональных рекомендациях по модификации образа жизни, а именно мерах по ограничению/прекращению воздействия причинного триггера для данной группы пациентов. Подобные мероприятия занимают ведущее место в терапии всех индуцируемых форм хронической крапивницы. В статье представлены обзор актуальных литературных данных и практические разработки рекомендательных материалов как для пациентов, так и специалистов.

Ключевые слова: холинергическая крапивница; анафилаксия; индуцированная физической нагрузкой; провокационное тестирование; модификация образа жизни.

Как цитировать:

Мальцева Н.П., Рябова К.А., Жернов Ю.В., Себекина О.В. Аспекты патогенеза, дифференциальных и модифицирующих подходов при холинергической крапивнице // Российский аллергологический журнал. 2024. Т. 21, № 4. С. 000–000. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA16952>

Рукопись получена: 31.05.2024 Рукопись одобрена: 05.11.2024 Опубликовано online: 12.12.2024

Aspects of pathogenesis, differential and modifying approaches in cholinergic urticaria

Natalia P. Maltseva¹, Kseniya A. Ryabova², Yury V. Zhernov^{2,3}, Oksana V. Sebekina^{4,5}

¹ State Research Center of Dermatovenerology and Cosmetology, Moscow, Russia;

² The First Sechenov Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;

³ Research Institute of Human Ecology and Environmental Hygiene named after A.N. Sysina, Federal State Budgetary Institution “Centre for Strategic Planning and Management of Biomedical Health Risks”, Moscow, Russia;

⁴ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia;

⁵ City Clinical Hospital No. 24, Moscow, Russia

ABSTRACT

Cholinergic urticaria is a subtype of chronic inducible urticaria mediated by hyper sweating and clinically manifested by urticarial elements, pruritus and angioedemas. This form of urticaria is of scientific interest considering its high prevalence in particular age groups, prolonged duration, distinct reduction in the quality of life of patients and high risk of developing life-threatening systemic reactions. There are types of anaphylaxis, also occurring due to increased sweating during physical activity. However, although clinical and laboratory characteristics have been described for each of these types, distinct differential diagnostic algorithms between these pathologies and systemic reactions in cholinergic urticaria have not yet been developed. Also, clear recommendations for modification of life style and limitation/elimination of the causal trigger for patients are currently open. These interventions are at the centre of therapy for all inducible forms of chronic urticaria. This article presents a review of the current literature and practical development of recommendations for specialists and patients.

Keywords: cholinergic urticaria; exercise-induced anaphylaxis; provocative testing; lifestyle modification.

To cite this article:

Maltseva NP, Ryabova KA, Zhernov YuV, Sebekina OV. Aspects of pathogenesis, differential and modifying approaches in cholinergic urticaria. *Russian Journal of Allergy*. 2024;21(4):000–000. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA16952>

Submitted: 31.05.2024 Accepted: 05.11.2024 Published online: 12.12.2024

ВВЕДЕНИЕ

Холинергическая крапивница (ХолинергК) – вариант индуцируемой формы хронической крапивницы, характеризуемой возникновением мелкоочечных уртикарных элементов вследствие интенсивного потоотделения ввиду различных причин [1]. К наиболее частым триггерам можно отнести физическое усилие, психоэмоциональный стресс, пребывание в условиях окружающей среды с высокой температурой – жаркая погода, горячая ванна, сауна или баня, а также употребление горячей пищи или напитков [2].

ХолинергК представляет интерес для научного изучения по нескольким причинам:

- высокая встречаемость в популяции – достигает 11,2 % в некоторых возрастных группах — наиболее часто болеют молодые мужчины в возрасте 26–28 лет [3];
- многолетняя персистенция симптомов, средние показатели продолжительности согласно данным литературы составляют 4–7,5 года, однако описаны случаи более чем 10-летней длительности [4–7];
- существующий риск развития системных реакций и других жизнеугрожающих состояний [8–10].

Несмотря на заинтересованность медицинского сообщества вопросами этиопатогенеза ХолинергК, в настоящее время остается еще много невыясненных моментов.

Патогенетические аспекты

Современные подходы рассматривают несколько возможных типов реализации симптомов ХолинергК: аутоенсибилизация к компонентам потовой жидкости, фолликулярный тип вследствие дегрануляции тучных клеток на фоне повышения температуры тела и воздействия аутоантител, опосредованный окклюзией протоков потовых желез и последующей аутоантигенной активацией тучных клеток и вариант, сочетанный с расстройствами потоотделения [11–13].

По мнению некоторых исследователей, клинические симптомы при ХолинергК могут возникать вследствие окклюзии протоков потовых желез, в результате чего потовая жидкость скапливается в протоке железы, впоследствии проникая в толщу кожного покрова и, связываясь там рецепторами тучных клеток, приводит к их дегрануляции [14, 15]. Иммуноглобулин (Ig)E-опосредованные реакции гиперчувствительности немедленного типа к антигенам пота подтверждают положительные результаты внутрикожного тестирования с аутологичной потовой жидкостью [12]. Пот содержит многочисленные ферменты, секреторные IgA, IgE и цитокины, включая интерлейкины (ИЛ-1 α , ИЛ-1 β , ИЛ-8, ИЛ-31) которые, в свою очередь, могут потенцировать локальное воспаление [16, 17]. Для пациентов, развивающих симптомы ХолинергК вследствие окклюзии протоков потовых желез, характерны обострение симптомов крапивницы в зимнее время и ремиссия в летнее, так как ежедневное потоотделение летом предотвращает формирование закупорки [18].

В качестве аутоантигена потовой жидкости рассматривают протеин MGL1304 *Malassezia globos* [19]. Факторы, обуславливающие дегрануляцию тучных клеток при ХолинергК, в настоящее время до конца не определены. Однако сам факт участия тучных клеток в патогенезе ХолинергК доказывают эксперименты по пассивному переносу сыворотки, а также положительные результаты внутрикожных тестов с аутологичной сывороткой [13, 20]. Внутрикожное введение аутологичной сыворотки может иметь прогностическое значение. При попытке сравнения пациентов с положительным результатом тестирования с аутологичной сывороткой и с отрицательным выявили, что первые имели достоверно большую продолжительность заболевания и худший ответ на терапию антигистаминными лекарственными средствами (АГЛС) [21].

Повышение концентрации гистамина в крови, опосредуемое физической нагрузкой, доказано экспериментальными работами [22, 23]. В настоящее время рассматривают теорию предполагаемого механизма активации тучных клеток при ХолинергК вследствие снижения экспрессии холинергического рецептора M3 (CHRM3) эпителиальными клетками эккринных потовых желез, что приводит к выходу ацетилхолина и ацетилхолин-опосредованной активации тучных клеток [11]. К другим нарушениям метаболизма ацетилхолина у пациентов с ХолинергК относят снижение активности фермента, ответственного за гидролиз ацетилхолина, – ацетилхолинэстеразы – что может приводить к накоплению ацетилхолина [24].

ХолинергК могут сопровождать патологические нарушения процесса потоотделения – ангидроз и/или гипогидроз (Acquired idiopathic generalized anhidrosis – AIGA). AIGA – не связанное с неврологическими причинами расстройство потоотделения, приводящее к уменьшению количества потовой жидкости, развитию парестезий кожи и высыпаний в ситуациях, для которых характерно повышенное выделение пота [25].

Гистологически местное воспаление кожи пациентов с ХолинергК представлено формированием местного воспаления вокруг волосяных фолликулов, сосудов дермы, протоков потовых желез, а также дегранулированными тучными клетками [26, 27]. Образуют локальный инфильтрат лимфоциты, нейтрофилы и эозинофилы [13, 28]. Для пациентов с ХолинергК и приобретенным гипо- и/или ангидрозом при оценке гистологических образцов кожи была характерна местная инфильтрация вокруг эккринных потовых желез тучными клетками и лимфоцитами при сравнении с группой пациентов с ХолинергК без сопутствующих нарушений потоотделения [24].

Классификация

Японские исследователи предлагают классификацию подтипов ХолинергК, основанную на предполагаемых патогенетических механизмах и клинических симптомах [11, 15, 29, 30].

- 1-й тип – ХолинергК, возникающая вследствие окклюзии протоков потовых желез и последующей аутоантиген-опосредованной активации тучных клеток. Развитие ангиоотечков при этом типе будет нехарактерным. Результат теста с ацетилхолином – положительный, с аутологичной сывороткой – отрицательный.
- 2-й тип – ХолинергК фолликулярного типа. Развитие клинических симптомов происходит из-за дегрануляции тучных клеток посредством повышения температуры тела и воздействия аутоантител. Характерна концентрация уртикарных элементов вблизи фолликулов. Результат теста с ацетилхолином – отрицательный, с аутологичной сывороткой – положительный.
- 3-й тип – ХолинергК, механизм формирования которой основан на аутоенсибилизации к компонентам потовой жидкости. Характерно наличие ангиоотечков. Данный тип часто ассоциирован с атопическим дерматитом и плохо отвечает на терапию АГЛС.
- 4-й тип – ХолинергК с приобретенным гипогидрозом и/или ангидрозом (табл. 1).

Таблица 1. Клинико-патогенетическая классификация холинергической крапивницы (адаптировано из [11])

Table 1. Clinical and pathogenetic classification of cholinergic urticaria (adapted from [11])

Тип холинергической крапивницы	Результат теста с аутологичной сывороткой	Результат теста с аутологичным	Наличие ангиоотечков	Дополнительно

		ПОТОМ		
Тип с гиперчувствительностью к поту	Отрицательный	Положительный	Не характерно	Тест с ацетилхолином - положительный
Фолликулярный тип	Положительный	Отрицательный	–	–
Тип с ангиоотеками	Отрицательный	Положительный	Характерно	Ассоциация с атопическим дерматитом
Тип с гипо-/ангидрозом	Положительный/отрицательный	–	–	Ассоциация с приобретенным гипо-/ангидрозом
Неклассифицируемый тип	Отрицательный	Отрицательный	–	–

Подобные работы имеют важное прогностическое значение в отношении тяжести течения заболевания и ответа на терапию пациентов с ХолинергК. Необходимо принимать во внимание определенные технические сложности проведения тестов в аутологичной сывороткой, аутологичной потовой жидкостью, ацетилхолином в условиях реальной клинической практики, в особенности амбулаторного приема аллерголога-иммунолога.

Клиническая картина

Как упоминалось выше, уртикарные элементы у пациентов с ХолинергК отличаются незначительным размером – в среднем 1–3 мм. Они возникают обычно в течение 10–30 мин после экспозиции провоцирующего триггера, возникновению может предшествовать гиперемия в месте появления последующего мелкоочечного волдыря, регрессируют зачастую в течение 1 ч [31].

Несмотря на короткую продолжительность жизни элемента, вовлеченность кожного покрова при ХолинергК может быть разнообразной и варьировать от немногочисленных высыпаний до массивных с присоединением нескольких систем органов. Системные реакции могут представлять собой высыпания на коже, отеки, одышку, затруднение дыхания, хрипы в грудной клетке, тошноту, рвоту, боли в животе, диарею, слабость, головокружение, головную боль, дезориентацию, потерю сознания [8]. Безусловно, развитие подобных реакций значительно влияет на качество жизни пациента, особенно когда избегание причинно-значимого триггера представляет сложность [32].

Принципиальное значение симптомы ХолинергК имеют для пациентов, чья профессиональная деятельность напрямую связана с физическими нагрузками, в первую очередь профессиональных спортсменов [33].

Системные реакции, возникающие на фоне физической нагрузки, могут быть обусловлены наличием у пациента ХолинергК или клинически сходного состояния – анафилаксии, индуцированной физическим усилием (АИФУ) [23, 34, 35]. Дифференциально-диагностические аспекты данных патологий были сформулированы А. Sheffer и соавт. и представлены ниже:

- возникновение системных реакций при ХолинергК имеет многофакторную этиологию (пребывание в жарком климате, физическое усилие, лихорадка), в то время как для реализации АНИФУ всегда необходима именно физическая нагрузка;
- патогномичной особенностью уртикарных элементов при ХолинергК выступает их небольшой диаметр – 1–3 мм, при АНИФУ волдыри имеют классический размер – в среднем 10–15 мм;
- в некоторых случаях для развития симптомов АНИФУ может потребоваться предварительное воздействие кофактора, в качестве которого могут выступать пищевой продукт, лекарственный препарат, высокая температура окружающей среды или фаза менструального цикла [36].

Однако существует иной тип АНИФУ – вариантная АНИФУ (до 10 % случаев АНИФУ), для которой характерен такой же точечный характер высыпаний, как и для ХолинергК, что значительно затрудняет дифференциально-диагностический поиск [35].

Дополнительным отличием АНИФУ может выступать необходимость предварительного воздействия пищевого (пшеницы, морепродуктов, алкоголя, орехов и т. д.) или лекарственного (нестероидных противовоспалительных препаратов, ацетилсалициловой кислоты) триггера, обычно за 4–6 ч до физической активности [10, 37]. Также провоцирующими факторами могут выступать жара или, наоборот, холод, повышенная влажность, определенная фаза менструального цикла, сезон поллинозиса у сенсibilизированных пациентов [36]. При проведении провокационного тестирования важно учитывать эти факты и исключать подобные внешние триггеры, прием пищи и лекарственных препаратов за несколько часов до теста.

Диагностические подходы с позиции дифференциации патологий и выявления предикторов тяжелого течения

При ХолинергК наиболее частый вариант проводимого провокационного тестирования – исследование с помощью нагрузки на беговой дорожке или велотренажере в течение 30 мин, с ежеминутной эскалацией показателей пульса на 3 удара и фиксацией времени появления потоотделения. Критерием для прекращения теста при положительном результате выступает возникновение уртикарных элементов, зуда и гиперемии кожи на различных участках кожного покрова. Всем пациентам перед началом и по завершении теста необходим контроль гемодинамических показателей – артериального давления, пульса. Пациентов с указанием на реакции анафилаксии в анамнезе обследуют в условиях быстрой доступности противошокового набора и наблюдением в течение 1 сут по завершении теста [2, 38]. Реже применяют вариант теста с погружением пациента в ванну с горячей водой 42 °С и нахождением в ней течение 15 мин после того, как температура тела стала выше на 1 °С, ввиду технических сложностей [39]. Однако данное исследование предпочтительнее, так как позволяет дифференцировать ХолинергК и АНИФУ.

Проведение аллергологического обследования зачастую подтверждает IgE-опосредованный патогенетический механизм выявлением повышенных титров IgE, специфических к подозреваемому пищевому аллергену [40]. Наиболее частым пищевым этиологическим фактором выступает пшеница. Такое состояние выделено в отдельную патологию – пшенице-зависимая анафилаксия, индуцируемая физической нагрузкой (Wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis – WDEIA) [41]. При обследовании таких пациентов выявляют повышение титра специфических IgE к компоненту пшеницы – омега-5-глиадину (мажорному аллергену пшеницы rTr1 a 19) или получают положительные результаты кожного тестирования с экстрактом пшеницы.

Представленные выше данные демонстрируют возможности для дифференциальной диагностики между обсуждаемыми патологиями лишь на основании истории пациента и клинических данных. Ниже представлен разработанный дифференциально-диагностический

алгоритм ХолинергК и различных вариантов АниФУ, основанный на клинико-анамнестических особенностях (рис. 1).

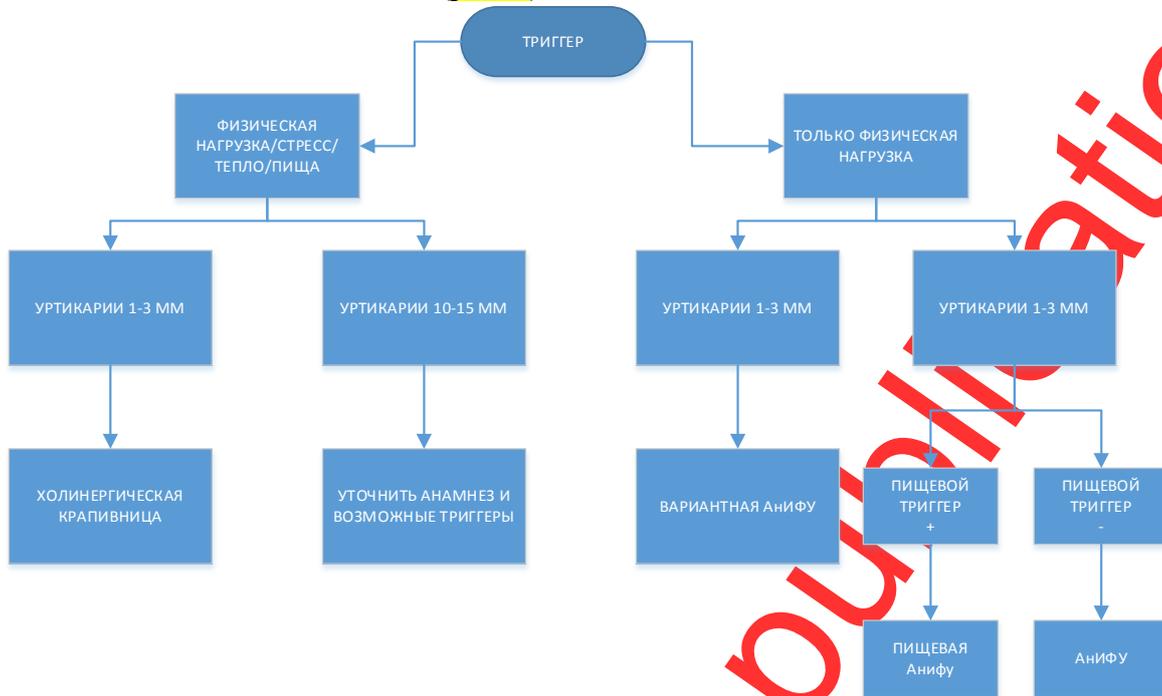


Рис. 1. Дифференциально-диагностический алгоритм холинергической крапивницы и вариантов анафилаксии, индуцированной физической нагрузкой (составлено на основании изучения литературных источников [31–46])

Fig. 1. Differential diagnostic algorithm for cholinergic urticaria and exercise-induced anaphylaxis scenarios (Compiled on the basis of a literature review [31–46])

Также описаны случаи семейного заболевания АниФУ, обусловленные, по мнению авторов, атопической наследственной предрасположенностью и выявлением общего гаплотипа *HLA-A3-B8-DR3* в семье [42]. J. Grant и соавт. описали системные реакции на фоне физической нагрузки у 7 мужчин из 3 поколений одной семьи [43].

Особую опасность представляет анафилаксия при ХолинергК ввиду многофакторного генеза – ограничение только физической активности может оказаться недостаточным для профилактики, симптомы также могут возникнуть при нахождении в горячей ванне, при стрессе, медицинских манипуляциях или при высокой температуре окружающей среды [44, 45].

Потенциальный высокий риск развития системных реакций при доказанной ХолинергК описывают многие авторы, однако эпидемиологические данные ограничены [8, 35]. В проведенном в Москве исследовании с участием 38 пациентов, у которых диагноз ХолинергК верифицировали провокационным тестированием с использованием беговой дорожки, анамнестические указания на наличие анафилаксии имели 26 % участников [21]. В данном анализе проводили сравнение групп пациентов с системными реакциями и без них с целью выявления возможных предикторов развития анафилаксии. Наиболее частым триггером анафилаксии выступила физическая нагрузка – почти у 90 % участников. Была выявлена достоверная корреляция ангиоотеков и анафилаксии, также тенденция к зависимости развития системных реакций от удлинения порогового времени провокационного тестирования. Представляет интерес тот факт, что для развития симптомов АниФУ в среднем необходимо

45 мин физической нагрузки, что может свидетельствовать о реализации сходных этиопатогенетических механизмов развития анафилаксии данных патологий [46].

P. Vadas и соавт. в анализе когорты пациентов с системными реакциями на фоне ХолинергК также определили физическую нагрузку основным значимым триггером анафилаксии (89 % пациентов), при этом большинство (79 %) пациентов демонстрировали симптомы вовлеченности сердечно-сосудистой системы и соответствовали критериям средне-тяжелого или тяжелого течения анафилаксии [8].

Японские исследователи предлагают диагностические алгоритмы, включающие проведение тестирования с аутологичной сывороткой, аутологичной потовой жидкостью, ацетилхолином для последующего разделения пациентов на фенотипические группы с возможностью прогнозирования развития ангиоотеков, ответа на терапию АГЛС [11, 30]. Несмотря на безусловную практическую значимость, подобные исследования имеют определенные технические сложности для использования в рутинной клинической практике.

Ранее использовали внутрикожное тестирование с метахолином для обследования пациентов с ХолинергК [47]. В настоящее время этот опыт имеет скорее историческое значение, в клинической практике его не проводят в связи с низкой специфичностью.

Несмотря на то, что «золотым стандартом» верификации диагноза выступает провокационное тестирование, не всегда возможно доказать наличие индуцируемой крапивницы путем его проведения. Н. Komagow и соавт. показали в своем исследовании, что анамнестические данные подтверждали положительные результаты провокационных тестов только у 62 % пациентов [48]. Определенную сложность представляют атипичные формы ХолинергК, при которых результат провокационного тестирования будет отрицательным. Атипичные формы ХолинергК следующие [49, 50]:

- холинергический зуд – зуд кожи при отсутствии высыпаний на коже, возникающий на фоне физической нагрузки или повышения температуры тела вследствие других причин;
- холинергический дермографизм, при котором для появления уртикарных элементов необходимо воздействие двух факторов – механического раздражения кожи и тепла;
- холодная холинергическая крапивница, развивающаяся вследствие сочетания двух триггеров – физической нагрузки и переохлаждения;
- персистирующая холинергическая эритема, характеризуемая появляющимися на фоне физической нагрузки макулами.

Пациенты, у которых можно заподозрить наличие более чем 1 причинно-значимого триггера, должны быть обследованы проведением провокационного тестирования, направленного на каждый провоцирующий фактор [18].

Определение триптазы у пациентов с системными реакциями, развиваемыми на фоне физической нагрузки, имеет принципиальное значение. Тучные клетки выделяют триптазу, повышая ее концентрацию в сыворотке крови при АНФУ. Увеличение уровня триптазы крови в течение 1 ч после перенесенной реакции верифицирует диагноз АНФУ. В свою очередь, для системных реакций при ХолинергК повышение триптазы не характерно, что может играть ключевую роль в дифференциальной диагностике ХолинергК и АНФУ [35, 51].

В некоторых случаях для развития симптомов при АНФУ необходимо предварительное воздействие пищевого триггера. К определению IgE к пшенице (омега-5-глиадин) и других специфических IgE к пищевым продуктам (например, мясу, молоку,

морепродуктам или орехам) необходимо подходить взвешенно, основываясь на анамнестических данных необходимости пищевой провокации перед физической нагрузкой для развития реакции [37].

Целесообразность проведения генетического обследования при наличии семейной истории крапивницы или случаев анафилаксии, ассоциированной с физической нагрузкой, должно рассматриваться индивидуально [43].

У пациентов с ХолинергК системные реакции зачастую коррелируют с выраженной экспозицией причинно-значимого триггера, например повышенными физическими нагрузками с интенсивным потоотделением [8, 52]. Подобные дозозависимые взаимосвязи с экспозицией триггера, длительностью его воздействия не совсем характерны для патогенеза IgE-опосредованной анафилаксии [53]. Однако повышение уровня гистамина в сыворотке крови пациентов с системными реакциями при холодовой крапивнице и ХолинергК в момент атаки зафиксировано несколькими исследованиями [22, 23, 54].

Таким образом, в настоящее время не разработаны универсальные лабораторные исследования, позволяющие четко верифицировать обсуждаемые патологии. Основными практическими инструментами остаются данные клинической картины и анамнеза. Дифференциальная диагностика патологий – ХолинергК и АНИФУ – важная цель для определения типа и особенностей течения конкретной нозологии. Принципиального значения в вопросе прогнозирования потенциального риска развития жизнеугрожающих состояний нет, так как они могут быть обусловлены как одной, так и другой патологией. Однако диагностическая верификация имеет смысл для составления персонализированных рекомендаций пациенту, исключающих в одном случае интенсивную физическую нагрузку, в другом — все состояния, способствующие повышенному потоотделению.

Факт сложности дифференцировки ХолинергК и различных форм АНИФУ также объясняет ограниченные эпидемиологические данные, представленные в мировой литературе. Ведение пациентов с данными патологиями основано на сходных принципах скорпомощной терапии и модификации образа жизни для снижения/исключения экспозиции этиологических триггеров, по сути представляющих вторичные профилактические меры. Повышение осведомленности клиницистов различных специальностей о данной проблеме и возможных провоцирующих факторах также будет способствовать снижению риска формирования жизнеугрожающих острых состояний. В табл. 2 представлены разработанные универсальные рекомендации для пациентов и специалистов.

Таблица 2. Рекомендации при холинергической крапивнице

Table 2. Recommendations in cholinergic urticaria

Пациенту	Специалисту
<ul style="list-style-type: none"> • Избегать интенсивных физических нагрузок, занятий активными видами спорта. при высокой температуре окружающей среды – даже ходьбы в быстром темпе. • С осторожностью посещать места, имеющие высокую температуру воздуха: <ul style="list-style-type: none"> – бани, сауны, соляные пещеры; – места повышенного скопления людей 	<ul style="list-style-type: none"> • С повышенной осторожностью (наличием противошокового набора, содержащего эпинефрина гидрохлорид) проводить обследования, предполагающие физическую нагрузку: тредмил-тест, провокационный бронхоконстрикторный тест с физической нагрузкой, степ-тест, велоэргометрию, а также гемодиализ.

<p>(магазины, общественный транспорт, многолюдные офисы, лифты, закрытые стадионы);</p> <p>– помещения с активным использованием отопительных устройств.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Принимать меры предосторожности в весенне-летний период в средней полосе России, в любое время года при путешествиях в жаркие страны. • С осторожностью подходить к некоторым бытовым манипуляциям (приготовление пищи с помощью варочной панели, духового шкафа; использование утюга, отпаривателя, парового очистителя). • Не употреблять горячие, а также острые продукты, алкоголь. • Незамедлительно обращаться за медицинской помощью при возникновении эпизодов лихорадки любой этиологии. • Ограничить инсоляцию, посещение солярия. • Избегать повышенного эмоционального напряжения. • Сексуальная активность также может провоцировать симптомы 	<ul style="list-style-type: none"> • Контроль температуры воздуха в операционной, палате, процедурном кабинете и других помещениях пребывания пациента, особенно в теплое время года. • Исключить использование интенсивных массажных техник, согревания (одеяла, грелки, обогреватели, растирания), физиотерапевтических процедур. • Избегать назначения холиномиметиков (пилокарпина гидрохлорида, ацеклидина).
-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Пациентам рекомендовано предоставлять данную информацию при обращении за плановой и экстренной медицинской помощью.

Мониторинг тяжести течения крапивницы и влияния на качество жизни

Проанализировать динамику степени тяжести крапивницы, оценить качество жизни пациента, мониторировать эффект от проводимого лечения помогают валидизированные опросники [55–60]. Существуют как общие опросники, подходящие для использования при любом типе хронической крапивницы, так и частые, разработанные типоспецифически [32, 57]:

- тест контроля над симптомами крапивницы – Urticaria Control Test (UCT);
- опросник по качеству жизни пациентов с дерматологическими заболеваниями – Dermatology Quality Life Index (DQLI);
- оценка активности ХолинергК за 7 сут – Cholinergic Urticaria Activity Score (CholUAS);
- опросник качества жизни при ХолинергК – Cholinergic Urticaria Quality of Life Questionnaire (CholU-QoL) (табл. 3).

Таблица 3. Валидизированные опросники, применяемые при холинергической крапивнице

Table 3. Validated questionnaires administered in cholinergic urticaria

Универсальные	Специфические
---------------	---------------

Dermatology Quality Life Index (DQLI) [60]	Cholinergic Urticaria Quality of Life Questionnaire (CholU-QoL) [32]
Urticaria Control Test (UCT) [55, 56]	Cholinergic Urticaria Activity Score (CholUAS) [59]

По данным исследования в Москве умеренное и выраженное влияние на качество жизни отметили 39,5 и 36,8 % пациентов с ХолинергК соответственно, незначительное влияние – только 21,1 % участников [21]. Подобное выраженное влияние на социальную жизнь и спортивную активность пациентов описывают японские исследователи [61].

Заключение

Приведенные данные свидетельствуют о значимом вкладе ХолинергК в структуру заболеваемости хронической крапивницей, особенно актуальном для когорты молодых мужчин, ведущих активный образ жизни [1, 3]. Для этой и других возрастных групп наличие ХолинергК представляет серьезную опасность развития системных реакций в случае профессиональных занятий спортом или интенсивных физических тренировок [23, 33, 39]. Даже первое упоминание о ХолинергК в 1924 г. описывает историю 22-летнего мужчины, отмечавшего появление высыпаний на коже на фоне физической нагрузки и эмоционального напряжения [62].

Определенные сложности в вопросах дифференциально-диагностического поиска представляют клинически сходные с ХолинергК формы АНИФУ и анафилаксии, ассоциированной помимо физического усилия с пищевым триггером, в роли которого наиболее часто выступает аллерген пшеницы омега-5-глиадин [23, 34, 35, 36, 41]. Представленный в данной работе наглядный алгоритм поможет в диагностическом пути обследования пациента с возможной взаимосвязью системных реакций и физической нагрузки. Дифференцировка данных патологий должна осуществляться в первую очередь для формирования персонализированных рекомендаций пациенту, составляющих основу терапии как для ХолинергК, так и других индуцируемых форм крапивницы [1, 2, 8, 51]. Этот момент принципиально важен, ведь в случае АНИФУ потенциальную опасность развития анафилаксии представляет собственно физическая нагрузка, при ХолинергК к системным реакциям может привести любая ситуация, связанная с повышенным потоотделением, в том числе медицинские манипуляции [39, 44, 45]. Разработанные рекомендательные материалы могут служить полезным инструментом как для пациентов, так и для медицинских работников, к которым такие больные могут обратиться с диагностической или лечебной целью. Осведомленность о данной патологии, представление о ее патогенетических механизмах в сочетании с адекватной фармакотерапией позволят не только профилактировать развитие реакций анафилаксии, но и достигнуть ремиссии симптомов крапивницы.

Согласно проведенным исследованиям у пациентов без высокого риска системных реакций ХолинергК также может выраженно снижать качество жизни в связи с необходимостью корректирования образа жизни, а также длительной, зачастую многолетней, персистенцией симптомов [4, 7, 21, 59].

Тема изучения патогенетических и дифференциально-диагностических аспектов ХолинергК ввиду характерных для данного типа крапивницы выраженной продолжительности заболевания, превалирования в молодом активном возрасте, риска развития системных реакций и значимого влияния на качество жизни пациентов чрезвычайно актуальна. Несмотря на

первоочередность назначения пациентам из группы повышенного риска анафилаксии эпинефрина и обучения техникам самопомощи, модификация образа жизни также имеет принципиальное значение как эффективная профилактическая мера. Целью данной статьи было привлечение внимания медицинского сообщества к вопросам сложностей диагностических вопросов при ХолинергК, важности дальнейшего изучения биомаркеров, информирование о важности проведения провокационного тестирования и использования валидизированных опросников; а также разработка дифференциального алгоритма и перечня рекомендаций по модификации образа жизни для пациентов и особенностей проведения медицинских манипуляций для клиницистов.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении поисково-аналитической работы.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией). Наибольший вклад распределён следующим образом: Н.П. Мальцева, К.Р. Рябова – обзор литературы, сбор и анализ литературных данных, написание и редактирование текста статьи; Ю.В. Жернов, О.В. Себекина – обзор литературы, сбор и анализ литературных данных, редактирование текста статьи.

ADDITIONAL INFORMATION

Funding source. This article was not supported by any external sources of funding.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Authors' contribution. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work. N.P. Maltseva, K.R. Ryabova – literature review, collection and analysis of literature data, writing and editing the article; Yu.V. Zhernov, O.V. Sebekina – literature review, collection and analysis of literature data, editing the article.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Magerl M., Altrichter S., Borzova E., et al. The definition, diagnostic testing, and management of chronic inducible urticarias: The EAACI/GA2LEN/EDF/UNEV consensus recommendations 2016 update and revision // *Allergy*. 2016. Vol. 71, N 6. P. 780–802. doi: 10.1111/all.12884

2. Федеральные клинические рекомендации. Крапивница. Москва: Российская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов, Российское общество дерматовенерологов и косметологов, 2023. 97 с.
3. Zuberbier T., Althaus C., Chantraine-Hess S., Czarnetzki B.M. Prevalence of cholinergic urticaria in young adults // *J Am Acad Dermatol*. 1994. Vol. 31, N 6. P. 978–981. doi: 10.1016/s0190-9622(94)70267-5
4. Godse K., Farooqui S., Nadkarni N., Patil S. Prevalence of cholinergic urticaria in Indian adults // *Indian Dermatol Online J*. 2013. Vol. 4, N 1. P. 62–63. doi: 10.4103/2229-5178.105493
5. Seo J.H., Kwon J.W. Epidemiology of urticaria including physical urticaria and angioedema in Korea // *Korean J Intern Med*. 2019. Vol. 34, N 2. P. 418–425. doi: 10.3904/kjim.2017.203
6. van der Valk P.G., Moret G., Kiemeny L.A. The natural history of chronic urticaria and angioedema in patients visiting a tertiary referral centre // *Br J Dermatol*. 2002. Vol. 146, N 1. P. 110–113. doi: 10.1046/j.1365-2133.2002.04582.x
7. Rujitharanawong C., Tuchinda P., Chularojanamontri L., et al. Cholinergic Urticaria: Clinical Presentation and Natural History in a Tropical Country // *Biomed Res Int*. 2020. Vol. 2020. P. 7301652. doi: 10.1155/2020/7301652
8. Vadas P., Sinilaite A., Chaim M. Cholinergic Urticaria with Anaphylaxis: An Underrecognized Clinical Entity // *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2016. Vol. 4, N 2. P. 284–291. doi: 10.1016/j.jaip.2015.09.021
9. Kounis N.G., Kounis G.N., Soufras G.D. Exercise-induced urticaria, cholinergic urticaria, and Kounis syndrome // *J Pharmacol Pharmacother*. 2016. Vol. 7, N 1. P. 48–50. doi: 10.4103/0976-500X.179355
10. Kounis N.G., Almpanis G., Tsigkas G., et al. Kounis syndrome following food-dependent exercise-induced anaphylaxis // *Intern Med*. 2011. Vol. 50, N 13. P. 1451. doi: 10.2169/internalmedicine.50.5448
11. Fukunaga A., Washio K., Hatakeyama M., et al. Cholinergic urticaria: epidemiology, physiopathology, new categorization, and management // *Clin Auton Res*. 2018. Vol. 28, N 1. P. 103–113. doi: 10.1007/s10286-017-0418-6
12. Takahagi S., Tanaka T., Ishii K., et al. Sweat antigen induces histamine release from basophils of patients with cholinergic urticaria associated with atopic diathesis // *Br J Dermatol*. 2009. Vol. 160, N 2. P. 426–428. doi: 10.1111/j.1365-2133.2008.08862.x
13. Horikawa T., Fukunaga A., Nishigori C. New concepts of hive formation in cholinergic urticaria // *Curr Allergy Asthma Rep*. 2009. Vol. 9, N 4. P. 273–279. doi: 10.1007/s11882-009-0038-x

14. Fukunaga A., Bito T., Tsuru K., et al. Responsiveness to autologous sweat and serum in cholinergic urticaria classifies its clinical subtypes // *J Allergy Clin Immunol*. 2005. Vol. 116, N 2. P. 397–402. doi: 10.1016/j.jaci.2005.05.024
15. Kim J.E., Jung K.H., Cho H.H., et al. The significance of hypersensitivity to autologous sweat and serum in cholinergic urticaria: cholinergic urticaria may have different subtypes // *Int J Dermatol*. 2015. Vol. 54, N 7. P. 771–777. doi: 10.1111/ijd.12549
16. Kobayashi H., Aiba S., Yamagishi T., et al. Cholinergic urticaria, a new pathogenic concept: Hypohidrosis due to interference with the delivery of sweat to the skin surface // *Dermatology*. 2002. Vol. 204, N 3. P. 173–178. doi: 10.1159/000057877
17. Dai X., Okazaki H., Hanakawa Y., et al. Eccrine sweat contains IL-1a, IL-1b and IL-31 and activates epidermal keratinocytes as a danger signal // *PLoS One*. 2013. Vol. 8, N 7. P. e67666. doi: 10.1371/journal.pone.0067666
18. Abajian M., Schoepke N., Altrichter S., et al. Physical urticarias and cholinergic urticaria // *Immunol Allergy Clin North Am*. 2014. Vol. 34, N 1. P. 73–88. doi: 10.1016/j.iac.2013.09.010
19. Hiragun T., Ishii K., Hiragun M., et al. Fungal protein MGL 1304 in sweat is an allergen for atopic dermatitis patients // *J Allergy Clin Immunol*. 2013. Vol. 132, N 608–615. P. e604. doi: 10.1016/j.jaci.2013.03.047
20. Murphy G.M., Greaves M.W., Zollman P.E., Winkelmann R.K. Cholinergic urticaria, passive transfer experiments from human to monkey // *Dermatologica*. 1988. Vol. 177, N 6. P. 338–340. doi: 10.1159/000248603
21. Мальцева Н.П., Фомина Д.С., Сердотецкова С.А., и др. Холинергическая крапивница: поиск предикторов тяжести течения и ответа на терапию // *Российский аллергологический журнал*. 2023. Т. 20, № 1. С. 19–28. doi: 10.36691/RJA5379
22. Kaplan A.P., Gray L., Shaff R.E., et al. In vivo studies of mediator release in cold urticaria and cholinergic urticarial // *J Allergy Clin Immunol*. 1975. Vol. 55. P. 394–402. doi: 10.1016/0091-6749(75)90078-0.
23. Soter N.A., Wasserman S.I., Austen F., et al. Release of mastcell mediators and alterations in lung function in patients with cholinergic urticaria // *NEJM*. 1980. Vol. 302, N 11. P. 604–608. doi: 10.1056/NEJM198003133021104
24. Sawada Y., Nakamura M., Bito T., et al. Decreased expression of acetylcholine esterase in cholinergic urticaria with hypohidrosis or anhidrosis // *J Investigative Dermatol*. 2014. Vol. 134. P. 276–279. doi: 10.1038/jid.2013.244
25. Munetsugu T., Fujimoto T., Oshima Y., et al. Revised guideline for the diagnosis and treatment of acquired idiopathic generalized anhidrosis in Japan // *The Journal of Dermatology*. 2017. Vol. 44, N 4/ P. 394–400. doi: 10.1111/1346-8138.13649

26. James M.P., Eady R.A., Kobza-Black A., et al. Physical urticaria: a microscopical and pharmacological study of mast cell involvement, abstracted // *J Invest Dermatol*. 1980. Vol. 74. P. 451.
27. Winkelmann R.K. The histology and immunopathology of dermatographism // *J Cutan Pathol*. 1985. Vol. 12, N 6. P. 486–492. doi: 10.1111/j.1600-0560.1985.tb00447.x
28. Illig L., Heinicke A. Zur pathogenese der cholinergischen urticaria. IV. Zur Frageinerechten Antigen-Antikörperreaktion [On the pathogenesis of cholinergic urticaria. IV. On the problem of a true antigen-antibody reaction] // *Arch KlinExpDermatol*. 1967. Vol. 229, N 4. P. 360–371.
29. Shelley W.B., Shelley E.D. Follicular dermatographism // *Cutis*. 1983. Vol. 32, N 3. P. 244–260.
30. Nakamizo S., Egawa G., Miyachi Y., Kabashima K. Cholinergic urticaria: Pathogenesis-based categorization and its treatment options // *J Eur Acad Dermatol Venereology*. 2012. Vol. 26, N 1. P. 114–116. doi: 10.1111/j.1468-3083.2011.04017.x.
31. Czarnetzki B. M. Ketotifen in cholinergic urticaria // *J Allergy Clin Immunol*. 1990. Vol. 86, N 1. P. 138–139. doi: 10.1016/s0091-6749(05)80136-8
32. Ruft J., Asady A., Staubach P., et al. Development and validation of the Cholinergic Urticaria Quality-of-Life Questionnaire (CholU-QoL) // *ClinExp Allergy*. 2018. Vol. 48, N 4. P. 433–444. doi: 10.1111/cea.13102
33. Mikhailov P., Berova N., Andreev V.C. Physical urticaria and sport // *Cutis*. 1977. Vol. 20, N 3. P. 381–390.
34. Hirschmann J.V., Lawlor F., English J.S., et al. Cholinergic urticaria. A clinical and histologic study // *Arch Dermatol*. 1987. Vol. 123, N 4. P. 462–427. doi: 10.1001/archderm.123.4.462
35. Volcheck G.W., Li J.T. Exercise-induced urticaria and anaphylaxis // *Mayo Clin Proc*. 1997. Vol. 72, N 2. P. 140–147. doi: 10.4065/72.2.140
36. Sheffer A.L., Austen K.F. Exercise-induced anaphylaxis // *J Allergy Clin Immunol*. 1980. Vol. 66, N 2. P. 106–111. doi: 10.1016/0091-6749(80)90056-1
37. Foong R., Giovannini M., Toit G. Food-dependent exercise-induced anaphylaxis // *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2019. Vol. 19, N 3. P. 224–228. doi: 10.1097/ACI.0000000000000531
38. Maurer M., Fluhr J.W., Khan D.A. How to Approach Chronic Inducible Urticaria // *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018. Vol. 6, N 4. P. 1119–1130. doi: 10.1016/j.jaip.2018.03.007
39. Борзова Е.Ю., Попова К.Ю., Куровски М., и др. Холинергическая крапивница: новые аспекты патогенеза, диагностики и терапии // *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2021. Т. 24, № 3. С. 211–226. doi: 10.17816/dv72329
40. Chen J.Y., Quirt J., Lee K.J. Proposed new mechanism for food and exercise induced anaphylaxis based on case studies // *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2013. Vol. 9, N 1. P. 11. doi: 10.1186/1710-1492-9-11

41. Kulthanan K., Ungprasert P., Jirapongsananuruk O., Rujitharanawong C, et al. Food-Dependent Exercise-Induced Wheals, Angioedema, and Anaphylaxis: A Systematic Review // *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2022. Vol. 10, N 9. P. 2280–2296. doi: 10.1016/j.jaip.2022.06.008
42. Longley S., Panush R.S. Familial exercise-induced anaphylaxis // *Ann Allergy*. 1987. Vol. 58, N. 257–259.
43. Grant J.A., Farnam J., Lord R.A., et al. Familial exercise-induced anaphylaxis // *Ann Allergy*. 1985. Vol. 54. P. 35–38.
44. Baadsgaard O., Lindskov R. Cholinergic urticaria with anaphylaxis induced by exercise or heating // *ActaDermVenereol (Stockh)*. 1984. Vol. 64. P. 344–346.
45. Kaplan A.P., Natbony S.F., Tawil A.P., et al. Exercise-induced anaphylaxis as a manifestation of cholinergic urticaria // *J Allergy Clin Immunol*. 1981. Vol. 68, N 4. P. 319–324. doi: 10.1016/0091-6749(81)90158-5
46. Castells M.C., Horan R.F., Sheffer A.L. Exercise-induced Anaphylaxis // *Curr Allergy Asthma Rep*. 2003. Vol. 3, N 1. P. 15–21. doi: 10.1007/s11882-003-0005-x
47. Kiistala R., Kiistala U. Local cholinergic urticaria at methacholine test site // *Acta Derm Venereol*. 1997. Vol. 77, N 1. P. 84–85. doi: 10.2340/00015555778485
48. Komarow H.D., Arceo S., Young M., et al. Metcalfe dissociation between history and challenge in patients with physical urticarial // *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2014. Vol. 2, N 6. P. 786–790. doi: 10.1016/j.jaip.2014.07.008
49. Murphy G.M., Black A.K., Greaves M.W. Persisting cholinergic erythema: a variant of cholinergic urticaria // *Br J Dermatol*. 1983. Vol. 109, N 3. P. 343–348. doi: 10.1111/j.1365-2133.1983.tb03551.x
50. Mayou S.C., Kobza Black A., Eady R.A., Greaves M.W. Cholinergic dermatographism // *Br J Dermatol*. 1986. Vol. 115, N 3. P. 371–377. doi: 10.1111/j.1365-2133.1986.tb05754.x
51. Montgomery M.D. Cholinergic urticaria and exercise-induced anaphylaxis // *Curr Sports Med Rep*. 2015. Vol. 14, N 1. P. 61–63. doi: 10.1249/jsr.0000000000000111
52. Bizjak M., Košnik M., Dinevski D., et al. Adrenaline autoinjector is underprescribed in typical cold urticaria patients // *Allergy*. 2022. Vol. 77. N 7. P. 2224–2229. doi: 10.1111/all.15274
53. Wanderer A.A. Cold urticaria syndromes: historical background, diagnostic classification, clinical and laboratory characteristics, pathogenesis, and management // *J Allergy Clin Immunol*. 1990. Vol. 85, N 6. P. 965–981. doi: 10.1016/0091-6749(90)90037-5
54. Maltseva N., Borzova E., Fomina D., et al. COLD-CE Steering Committee. Cold urticaria – What we know and what we do not know // *Allergy*. 2021. Vol. 76, N 4. P. 1077–1094. doi: 10.1111/all.14674

55. Kocatürk E., Kızıldağ U., Can P., et al. Validation of the Turkish version of the Urticaria Control Test: Correlation with other tools and comparison between spontaneous and inducible chronic urticaria // *World Allergy Organ J*. 2019. Vol. 12, N 1. P. 100009. doi: 10.1016/j.waojou.2018.11.007
56. Khoshkhui M., Weller K., Fadaee J., et al. Iran Evaluation of the Reliability and Validity of the Persian Version of Urticaria Control Test (UCT) // *J Allergy Asthma Immunol*. 2021. Vol. 20, N 4. P. 423–431.
57. Al Otaibi H.M., Al Furayh N.A., Al Nooh B.M., et al. Quality of life assessment among patients suffering from different dermatological diseases // *Saudi Med J*. 2021. Vol. 42, N 11. P. 1195–1200. doi: 10.15537/smj.2021.42.11.20210560
58. Weller K., Groffik A., Church M.K., et al. Development and validation of the Urticaria Control Test: a patient-reported outcome instrument for assessing urticaria control // *J Allergy Clin Immunol*. 2014. Vol. 133, N 5. P. 1365–1372. doi: 10.1016/j.jaci.2013.12.1076
59. Koch K., Weller K., Werner A., et al. Antihistamine up dosing reduces disease activity in patients with difficult-to-treat cholinergic urticaria // *J Allergy Clin Immunol*. 2016. Vol. 138, N 5. P. 1483–1485.e9. doi: 10.1016/j.jaci.2016.05.026
60. Finlay A.Y., Khan G.K. Dermatology Life Quality Index (DLQI) – a simple practical measure for routine clinical use // *Clin Exp Dermatol*. 1994. Vol. 19. P. 210–216. doi: 10.1111/j.1365-2230.1994.tb01167.x
61. Itakura A., Tani Y., Kaneko N., Hide M. Impact of chronic urticaria on quality of life and work in Japan: Results of a real-world study // *J Dermatol*. 2018. Vol. 45, N 8. P. 963–970. doi: 10.1111/1346-8138.14502
62. Duke W.W. Urticaria caused specifically by the action of physical agents // *J Am Med Assoc*. 1924. Vol. 5. P. 3–9.

REFERENCES

1. Magerl M, Altrichter S, Borzova E, et al. The definition, diagnostic testing, and management of chronic inducible urticarias: The EAACI/GA2LEN/EDF/UNEV consensus recommendations 2016 update and revision. *Allergy*. 2016;71(6):780–802. doi: 10.1111/all.12884
2. Federal clinical guidelines. Urticaria. Moscow: Russian Association of Allergologists and Clinical Immunologists, Russian Society of Dermatovenerologists and Cosmetologists, 2023. 97 p. (In Russ).
3. Zuberbier T, Althaus C, Chantraine-Hess S, Czarnetzki BM. Prevalence of cholinergic urticaria in young adults. *J Am Acad Dermatol*. 1994;31(6):978–981. doi: 10.1016/s0190-9622(94)70267-5
4. Godse K, Farooqui S, Nadkarni N, Patil S. Prevalence of cholinergic urticaria in Indian adults. *Indian Dermatol Online J*. 2013;4(1):62–63. doi: 10.4103/2229-5178.105493
5. Seo JH, Kwon JW. Epidemiology of urticaria including physical urticaria and angioedema in Korea. *Korean J Intern Med*. 2019;34(2):418–425. doi: 10.3904/kjim.2017.203

6. van der Valk PG, Moret G, Kiemeny LA. The natural history of chronic urticaria and angioedema in patients visiting a tertiary referral centre. *Br J Dermatol*. 2002;146(1):110–113. doi: 10.1046/j.1365-2133.2002.04582.x
7. Rujitharanawong C, Tuchinda P, Chularojanamontri L, et al. Cholinergic Urticaria: Clinical Presentation and Natural History in a Tropical Country. *Biomed Res Int*. 2020;2020:7301652. doi: 10.1155/2020/7301652
8. Vadas P, Sinilaite A, Chaim M. Cholinergic Urticaria with Anaphylaxis: An Underrecognized Clinical Entity. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2016;4(2):284–291. doi: 10.1016/j.jaip.2015.09.021
9. Kounis NG, Kounis GN, Soufras GD. Exercise-induced urticaria, cholinergic urticaria, and Kounis syndrome. *J Pharmacol Pharmacother*. 2016;7(1):48–50. doi: 10.4103/0976-500X.179355
10. Kounis NG, Almpanis G, Tsigkas G, et al. Kounis syndrome following food-dependent exercise-induced anaphylaxis. *Intern Med*. 2011;50(13):1451. doi: 10.2169/internalmedicine.50.5448
11. Fukunaga A, Washio K, Hatakeyama M, et al. Cholinergic urticaria: epidemiology, physiopathology, new categorization, and management. *Clin Auton Res*. 2018;28(1):103–113. doi: 10.1007/s10286-017-0418-6
12. Takahagi S, Tanaka T, Ishii K, et al. Sweat antigen induces histamine release from basophils of patients with cholinergic urticaria associated with atopic diathesis. *Br J Dermatol*. 2009;160(2):426–428. doi: 10.1111/j.1365-2133.2008.08862.x
13. Horikawa T, Fukunaga A, Nishigori C. New concepts of hive formation in cholinergic urticaria. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2009;9(4):273–279. doi: 10.1007/s11882-009-0038-x
14. Fukunaga A, Bito T, Tsuru K, et al. Responsiveness to autologous sweat and serum in cholinergic urticaria classifies its clinical subtypes. *J Allergy Clin Immunol*. 2005;116(2):397–402. doi: 10.1016/j.jaci.2005.05.024
15. Kim JE, Jung KH, Cho HH, et al. The significance of hypersensitivity to autologous sweat and serum in cholinergic urticaria: cholinergic urticaria may have different subtypes. *Int J Dermatol*. 2015;54(7):771–777. doi: 10.1111/ijd.12549
16. Kobayashi H, Aiba S, Yamagishi T, et al. Cholinergic urticaria, a new pathogenic concept: Hypohidrosis due to interference with the delivery of sweat to the skin surface. *Dermatology*. 2002;204(3):173–178. doi: 10.1159/000057877
17. Dai X, Okazaki H, Hanakawa Y, et al. Eccrine sweat contains IL-1a, IL-1b and IL-31 and activates epidermal keratinocytes as a danger signal. *PLoS One*. 2013;8(7):e67666. doi: 10.1371/journal.pone.0067666
18. Abajian M, Schoepke N, Altrichter S, et al. Physical urticarias and cholinergic urticaria. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2014;34(1):73–88. doi: 10.1016/j.iac.2013.09.010

19. Hiragun T., Ishii K., Hiragun M., et al. Fungal protein MGL_1304 in sweat is an allergen for atopic dermatitis patients. *J Allergy Clin Immunol.* 2013;132:608–615. doi: 10.1016/j.jaci.2013.03.047
20. Murphy GM, Greaves MW, Zollman PE, Winkelmann RK. Cholinergic urticaria, passive transfer experiments from human to monkey. *Dermatologica.* 1988;177(6):338–340. doi: 10.1159/000248603
21. Maltseva NP, Fomina DS, Serdotetskova SA, et al. Cholinergic urticaria: search for predictors of severity of course and response to therapy. *Russian Allergological Journal.* 2023;20(1):19–28 (In Russ). doi: 10.36691/RJA5379
22. Kaplan AP, Gray L, Shaff RE, et al. In vivo studies of mediator release in cold urticaria and cholinergic urticarial. *J Allergy Clin Immunol.* 1975;55:394–402. doi: 10.1016/0091-6749(75)90078-0
23. Soter NA, Wasserman SI, Austen F, et al. Release of mastcell mediators and alterations in lung function in patients with cholinergic urticaria. *NEJM.* 1980;302(11):604–608. doi: 10.1056/NEJM198003133021104
24. Sawada Y, Nakamura M, Bito T, et al. Decreased expression of acetylcholine esterase in cholinergic urticaria with hypohidrosis or anhidrosis. *J Investigative Dermatol.* 2014;134:276–279. doi: 10.1038/jid.2013.244
25. Munetsugu T, Fujimoto T, Oshima Y, et al. Revised guideline for the diagnosis and treatment of acquired idiopathic generalized anhidrosis in Japan. *J Dermatol.* 2017;44(4):394–400. doi: 10.1111/1346-8138.13649
26. James MP, Eady RA, Kobza-Black A, et al. Physical urticaria: a microscopical and pharmacological study of mast cell involvement, abstracted. *J Invest Dermatol.* 1980;74:451.
27. Winkelmann RK. The histology and immunopathology of dermographism. *J CutanPathol.* 1985;12(6):486–492. doi: 10.1111/j.1600-0560.1985.tb00447.x
28. Illig L, Heinicke A. Zur pathogenese der cholinergischen urticaria. IV. Zur Frageinerechten Antigen-Antikörperreaktion [On the pathogenesis of cholinergic urticaria. IV. On the problem of a true antigen-antibody reaction]. *Arch KlinExpDermatol.* 1967;229(4):360–371.
29. Shelley WB, Shelley ED. Follicular dermographism. *Cutis.* 1983;32(3):244–260.
30. Nakamizo S, Egawa G, Miyachi Y, Kabashima K. Cholinergic urticaria: Pathogenesis-based categorization and its treatment options. *J Eur Acad Dermatol Venereology.* 2012;26(1):114–116. doi: 10.1111/j.1468-3083.2011.04017.x
31. Czarnetzki BM. Ketotifen in cholinergic urticaria. *J Allergy Clin Immunol.* 1990;86(1):138–139. doi: 10.1016/s0091-6749(05)80136-8
32. Ruft J, Asady A, Staubach P, et al. Development and validation of the Cholinergic Urticaria Quality-of-Life Questionnaire (CholU-QoL). *ClinExp Allergy.* 2018;48(4):433–444. doi: 10.1111/cea.13102

33. Mikhailov P, Berova N, Andreev VC. Physical urticaria and sport. *Cutis*. 1977;20(3):381–390.
34. Hirschmann JV, Lawlor F, English JS, et al. Cholinergic urticaria. A clinical and histologic study. *Arch Dermatol*. 1987;123(4):462–467. doi: 10.1001/archderm.123.4.462
35. Volcheck GW, Li JT. Exercise-induced urticaria and anaphylaxis. *Mayo Clin Proc*. 1997;72(2):140–147. doi: 10.4065/72.2.140
36. Sheffer AL, Austen KF. Exercise-induced anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol*. 1980;66(2):106–111. doi: 10.1016/0091-6749(80)90056-1
37. Foong R, Giovannini M, Toit G. Food-dependent exercise-induced anaphylaxis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2019;19(3):224–228. doi: 10.1097/ACI.0000000000000531
38. Maurer M, Fluhr JW, Khan DA. How to Approach Chronic Inducible Urticaria. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018;6(4):1119–1130. doi: 10.1016/j.jaip.2018.03.007
39. Borzova EY, Popova KY, Kurowski M, et al. Cholinergic urticaria: new aspects of pathogenesis, diagnosis and therapy. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases*. 2021;24(3):211–226. (In Russ). doi: 10.17816/dv72329.
40. Chen JY, Quirt J, Lee KJ. Proposed new mechanism for food and exercise induced anaphylaxis based on case studies. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2013;9(1):11. doi: 10.1186/1710-1492-9-11
41. Kulthanan K, Ungprasert P, Jirapongsananuruk O, et al. Food-Dependent Exercise-Induced Wheals, Angioedema, and Anaphylaxis: A Systematic Review. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2022;10(9):2280–2296. doi: 10.1016/j.jaip.2022.06.008
42. Longley S, Panush RS. Familial exercise-induced anaphylaxis. *Ann Allergy*. 1987;58:257–259.
43. Grant JA, Farnam J, Lord RA, et al. Familial exercise-induced anaphylaxis. *Ann Allergy*. 1985;54:35–38.
44. Baadsgaard O, Lindskov R. Cholinergic urticaria with anaphylaxis induced by exercise or heating. *Acta Derm Venereol (Stockh)*. 1984;64: 344–346.
45. Kaplan AP, Natbony SF, Tawil AP, et al. Exercise-induced anaphylaxis as a manifestation of cholinergic urticaria. *J Allergy Clin Immunol*. 1981;68(4):319–324. doi: 10.1016/0091-6749(81)90158-5
46. Castells MC, Horan RF, Sheffer AL. Exercise-induced Anaphylaxis. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2003;3(1):15–21. doi: 10.1007/s11882-003-0005-x
47. Kiistala R, Kiistala U. Local cholinergic urticaria at methacholine test site. *Acta Derm Venereol*. 1997;77(1):84–85. doi: 10.2340/00015555778485

48. Komarow HD, Arceo S, Young M, et al. Metcalfe dissociation between history and challenge in patients with physical urticarial. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2014;2(6):786–790. doi: 10.1016/j.jaip.2014.07.008
49. Murphy GM, Black AK, Greaves MW. Persisting cholinergic erythema: a variant of cholinergic urticaria. *Br J Dermatol.* 1983;109(3):343–348. doi: 10.1111/j.1365-2133.1983.tb03551.x
50. Mayou SC, Kobza Black A, Eady RA, Greaves MW. Cholinergic dermatographism. *Br J Dermatol.* 1986;115(3):371–377. doi: 10.1111/j.1365-2133.1986.tb05754.x
51. Montgomery MD. Cholinergic urticaria and exercise-induced anaphylaxis. *Curr Sports Med Rep.* 2015;14(1):61–63. doi: 10.1249/jsr.0000000000000111
52. Bizjak M, Košnik M, Dinevski D, et al. Adrenaline autoinjector is underprescribed in typical cold urticaria patients. *Allergy.* 2022;77(7):2224–2229. doi: 10.1111/all.15274
53. Wanderer AA. Cold urticaria syndromes: historical background, diagnostic classification, clinical and laboratory characteristics, pathogenesis, and management. *J Allergy Clin Immunol.* 1990;85(6):965–981. doi: 10.1016/0091-6749(90)90037-5
54. Maltseva N, Borzova E, Fomina D, et al. COLD-CE Steering Committee. Cold urticaria – What we know and what we do not know. *Allergy.* 2021;76(4):1077–1094. doi: 10.1111/all.14674
55. Kocatürk E, Kızıldağ U, Can P, et al. Validation of the Turkish version of the Urticaria Control Test: Correlation with other tools and comparison between spontaneous and inducible chronic urticaria. *World Allergy Organ J.* 2019;12(1):100009. doi: 10.1016/j.waojou.2018.11.007
56. Khoshkhui M, Weller K, Fadaee J, et al. Iran Evaluation of the Reliability and Validity of the Persian Version of Urticaria Control Test (UCT). *J Allergy Asthma Immunol.* 2021;20(4):423–431.
57. AlOtaibi HM, AlFurayh NA, AlNooh BM, et al. Quality of life assessment among patients suffering from different dermatological diseases. *Saudi Med J.* 2021;42(11):1195–1200. doi: 10.15537/smj.2021.42.11.20210560
58. Weller K, Groffik A, Church MK, et al. Development and validation of the Urticaria Control Test: a patient-reported outcome instrument for assessing urticaria control. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;133(5):1365–1372. doi: 10.1016/j.jaci.2013.12.1076
59. Koch K, Weller K, Werner A, et al. Antihistamine up dosing reduces disease activity in patients with difficult-to-treat cholinergic urticaria. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;138(5):1483–1485.e9. doi: 10.1016/j.jaci.2016.05.026
60. Finlay AY, Khan GK. Dermatology Life Quality Index (DLQI) – a simple practical measure for routine clinical use. *Clin Exp Dermatol.* 1994;19:210–216. doi: 10.1111/j.1365-2230.1994.tb01167.x
61. Itakura A, Tani Y, Kaneko N, Hide M. Impact of chronic urticaria on quality of life and work in Japan: Results of a real-world study. *J Dermatol.* 2018;45(8):963–970. doi: 10.1111/1346-8138.14502

62. Duke WW. Urticaria caused specifically by the action of physical agents. *J Am Med Assoc.* 1924;5:3-9.

Об авторах/ Authors' info

Автор, ответственный за переписку:	
<p>*Мальцева Наталья Петровна; адрес: Россия, 107076, Москва, ул. Короленко, д. 3, стр. 6; ORCID: 0000-0002-4022-3570; eLibrary SPIN: 2588-5718; e-mail: maltseva.natalia.p@gmail.com</p>	<p>*Natalia P. Maltseva, MD; address: 3 build. 6 Korolenko street, 107076, Moscow, Russia; ORCID: 0000-0002-4022-3570; eLibrary SPIN: 2588-5718; e-mail: maltseva.natalia.p@gmail.com</p>
Соавторы:	
<p>Рябова Ксения Александровна; ORCID: 0000-0003-0520-0936; eLibrary SPIN: 9000-6894; e-mail: acksinja@gmail.com</p>	<p>Kseniya A. Ryabova; ORCID: 0000-0003-0520-0936; eLibrary SPIN: 9000-6894; e-mail: acksinja@gmail.com</p>
<p>Жернов Юрий Владимирович, д-р мед. наук, профессор; ORCID: 0000-0001-8734-5527; eLibrary SPIN: 4538-9397; e-mail: zhernov_yu_v@staff.sechenov.ru</p>	<p>Yury V. Zhernov, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor; ORCID: 0000-0001-8734-5527; eLibrary SPIN: 4538-9397; e-mail: zhernov_yu_v@staff.sechenov.ru</p>
<p>Себекина Оксана Владимировна, канд. мед. наук, доцент; ORCID: 0000-0001-8734-5527; eLibrary SPIN: 4538-9397; e-mail: sebekin1@mail.ru</p>	<p>Oksana V. Sebekina, MD. Cand. Sci. (Medicine), Assistant Professor; ORCID: 0000-0002-3508-9602; eLibrary SPIN: 2922-9398; e-mail: sebekin1@mail.ru</p>